Lane Medical Library

Aus der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Mannheim
(Leiter: Prof. Dr. A. Frank).

STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

Ueber die Behandlung kindlicher Anaemien mit Vitamin B_2 (Lactoflavin).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Rut Brode

aus Ludwigshafen a. Rh.

1937.

Buchdruckerei A. Kröner Rheingönheim

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Der Referent: Prof. Dr. Frick
Der Dekan: Prof. Dr. H. Runge

1937

Ueber die Behandlung kindlicher Anaemien mit Vitamin B 2 (Lactoflavin).

Das wasserlösliche Vitamin B ist ein Komplex aus mehreren Faktoren, die man heute mit B_{1-7} bezeichnet. Ihr Gesamtkomplex befindet sich in der Hefe. Ihr Fehlen macht bei Mensch und Tier eine Reihe krankhafter Erscheinungen, die ausgeprägt aber nur bei völlig B-freier Ernährung auftreten. Das antiberiberiwirkende Vitamin B_1 kann isoliert werden. Vitamin B_2 besteht aus mehreren Komponenten, die von verschiedenen Autoren (Guha, Sothmann, Rosedale, Chong — zit. bei Frank —) mit B_{2-6} bezeichnet werden und deren Fehlen im Tierversuch Wachstumsstillstand, Gewichtsabnahme und Hauterscheinungen herbeiführen, die der Pellagra ähneln. Man bezeichnet Vitamin B_2 als das Anti-Pellagra-Vitamin. Von den verschiedenen B_2-Faktoren ist heute als Vitamin B_2 das sogenannte Lactoflavin bekannt.

Die Versuche über die Reindarstellung des Laktoflavin stammen von Kuhn und György. Lactoflavin hat die Bruttoformel $C_{17}H_{20}N_4O_6$. Es gehört zu einer Gruppe wasserlöslicher Naturfarbstoffe, die als Lyochrome bezeichnet werden. Die gelben fein kristallisierenden Nadeln sind wasserlöslich und haben einen Schmelzpunkt bei 29 Grad Celsius. Die wässrige Lösung fluoresziert gelbgrün. Die Fluoreszenz kann durch chemische Reduktionsmittel zum Verschwinden gebracht und durch Oxidationsmittel wie Luftsauerstoff wieder hervorgerufen werden. Durch Bestrahlung in alkalischer Lösung wird Lactoflavin abgebaut, Farbe und Fluoreszenz bleiben dabei erhalten, während die Wasserlöslichkeit und die physiologische Wirksamkeit verloren gehen. Diffuses Tageslicht setzt die Lactoflavinaktivität herab. Neben dem Lactoflavin wirken noch

andere flavinartige Verbindungen. Nach György ist Ribose-Flavin dem natürlichen Lactoflavin chemisch und biologisch gleichwertig. Die Wachstumswirkung auf Ratten weist keine Unterschiede auf. Während Arabinose-Flavin, trotz höherer Dosen, nur eine schwächere Wachstumswirkung erzielen kann. Elsom stellt Vitamin B_2 aus Eiern her; Itter, Orent und Mc Collum aus Molke. In Kuh- und Ziegenmilch findet sich reichlich Lactoflavin (Sothmann, v. Drigalski), während Frauenmilch weniger enthält. Nach Kuhn, Kaltschmitt und Wagner-Jauregg wird Vitamin B_2 in der Leber gespeichert, aber sowohl Auf- wie Abbau gehen nur langsam vor sich.

Die Wirkung des Vitamin B_2 auf Pellagra ist bekannt. Man weiß auch, daß Mangel des B-Komplexes im Tierversuch eine Anaemie erzielt. Blut enthält B_2 im Serum und zwar in Mengen, die nicht immer nachweisbar sind. Der B_2-Gehalt des Blutes zeigt nur geringe Schwankungen. Es fragt sich nun, ob ein antianaemischer Faktor des Vitamin B im Lactoflavin enthalten ist. György findet bei lactoflavinfreiernährten Ratten, allerdings nicht regelmäßig, eine Anaemie; v. Drigalski, Rhoads und Miller (zit. bei Frank) bestreiten dies. Die Wirkung mancher Leberpräparate bei sekundären Anaemien soll auf ihrem B_2-Gehalt beruhen. Campolonbehandlung steigert den B_2-Spiegel des Serums (György, v. Drigalski). Dagegen findet Sothmann, daß mit Campolon kein normales Rattenwachstum erreicht werden kann. Das antianaemische Hepatron ist nach Drigalski allerdings B_2-frei. Ziegenmilchanaemie kann nicht auf B_2-Mangel beruhen, da in der Ziegenmilch bis doppelt soviel Lactoflavin enthalten ist, wie in der Kuhmilch (Sothmann, Schönenberg); dagegen konnten die mit Ziegenmilch ernährten Ratten mit geringen Mengen Leberextrakt geheilt werden. Da Ochsenleber die größte antianaemische Wirkung, aber auch den höchsten Lactoflavingehalt besitzt, so liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen Anaemie und Vitamin B_2 zu suchen. Ratten sind für diese Vitaminstudien ungeeignet, deshalb machten wir klinische Versuche an Kindern, wozu uns die I. G. Farbenindustrie das Lactoflavin zur Verfügung stellte. Die 0,05%ige Lactoflavinlösung ist eine klare, gelbgrün fluoreszierende Flüssigkeit in Ampullen zu 2 ccm. Jede Ampulle enthält 1 mg Lacto-

flavin, das entspricht 250 Ratteneinheiten (RE). 1 RE ist diejenige Menge Lactoflavin, die man jungen Ratten, die bei geeigneter Mangeldiät im Gewicht stehen geblieben sind, per os verabfolgen muß, um eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 20 g in 20 Tagen zu erreichen.

Wir machten die Versuche an Säuglingen und Kleinkindern an der Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten Mannheim, und beschränkten uns von vornherein auf 20 Fälle von primären und sekundären Anaemien (näheres siehe Tabelle). Bei jedem Kind wurde ein Blutstatus gemacht mit Bestimmung von Erythrozyten, Haemoglobin, Reticulozyten, Leukozyten und Differenzierung des weißen Blutbildes. Danach injizierten wir 14 Tage lang täglich 1 ccm Lactoflavinlösung (= 0,5 mg Lactoflavin) intramuskulär, das gut vertragen wurde, und wiederholten das Blutbild. Eine Dosierung des Lactoflavin ist noch nicht bekannt, eine Ueberdosierung nach den Tierversuchen nicht zu befürchten.

Es standen uns 14 Frühgeburten zur Verfügung, von denen sich zehn zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat befanden (Tabelle Nr. 1—10), zwei Frühgeburten waren vier Monate alt (Tabelle Nr. 11 und 12), und zwei befanden sich im achten und und zehnten Lebensmonat (Tabelle Nr. 13 und 14). Unter den übrigen kranken Kindern war eine 11 Monate alte Frühgeburt mit einem abheilenden Keuchhusten (Tabelle Nr. 15); weiterhin eine vier Monate alte Dyspepsie (Tabelle Nr. 17), ein zehn Monate altes Kind mit einem paranephritischen Abszeß (Tabelle Nr. 16), zwei Pneumonien von zwei und drei Jahren (Tabelle Nr. 18 und 19) und ein dreidreiviertel Jahre alter Patient mit einer Nephritis (Tabelle Nr. 20). Die Kinder wurden gleichmäßig mit Lactoflavin behandelt. Unter den Frühgeburten befand sich ein eineiiges Zwillingspaar (Tabelle Nr. 13 und 21); das eine Kind (Nr. 13) erhielt in der angegebenen Weise Lactoflavin, das andere (Nr. 21) in derselben Zeit Eisen und zwar sechs mal täglich eine Feomette.

Die Anaemie der Frühgeburten war von Anfang an stärker als bei den übrigen Kindern. Das Haemoglobin lag bei zwei Frühgeburten unter 50 % (Nr. 3 und 8), bei acht Frühgeburten

zwischen 50 % und 60 % (NrNr. 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13) und bei zwei Kindern über 60 % (Nr. 1 und 5). Die entsprechenden Erythrozytenwerte betrugen bei vier Frühgeburten 2,5—3,0 Millionen (NrNr. 3, 4, 7, 8), bei acht Frühgeburten über 3,0 Millionen (NrNr. 1, 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12). Unter den etwas älteren Kindern hatten 4 Patienten (NrNr. 16, 18, 19, 20) 2,9 bis 3,5 Millionen und vier Kinder (NrNr. 13, 14, 15, 17) und über 3,5 Millionen Erythrozyten. Die Haemoglobinwerte lagen bei den älteren Kindern über 50 Prozent mit einer Ausnahme (Nr. 15). Nach 14tägiger Behandlung mit Lactoflavin wurden die Vergleichsstaten ausgeführt. Das weiße Blutbild zeigte durchweg keine Veränderung. Auch die Retikulozytenwerte änderten sich kaum; in einem einzigen Falle (Nr. 5) stiegen sie von 3 ‰ auf 10 ‰ an; in den anderen Fällen nahmen die Retikulozyten teils zu teils ab. Aber auch Haemoglobin und Erythrozyten stiegen nicht sehr an. Bei den Frühgeburten nahmen die Haemoglobinwerte im Durchschnitt etwas zu; einige blieben unverändert und einmal fanden wir eine Abnahme von 7 % (Nr. 12); als höchsten Wert fanden wir bei den Frühgeburten eine Zunahme von 22 % in einem Falle (Nr. 7). Die Erythrozyten änderten sich nur wenig; ihre Zahlen bewegten sich um die Werte vor der Behandlung. Die Veränderungen liegen wohl innerhalb der Fehlergrenze; als höchste Zunahme fanden wir bei den Frühgeburten 0,95 Millionen (Nr. 5), als größte Abnahme 0,68 Millionen (Nr. 6). Auch bei den übrigen Kindern unterlagen die Erythrozytenwerte keinen großen Schwankungen; die höchste Differenz betrug eine Zunahme von 1,38 Millionen (Nr. 15); aber in den meisten Fällen bestand doch eine geringe Zunahme der Erythrozyten. Die Haemoglobinwerte bei den größeren Kindern waren etwas stärker angestiegen als bei den Frühgeburten; es fanden sich im Durchschnitt eine Steigerung von 10 %. Bei einem Kinde stieg das Haemoglobin sogar von 49 % auf 82 % (Nr. 16); es handelte sich allerdings um einen schweren paranephritischen Abszeß, nach dessen Entleerung sich auch das Allgemeinbefinden rasch besserte. Wir verwendeten deshalb diesen Fall nicht zur Berechnung der Mittelwerte.

Die Zwillinge Karlheinz (Nr. 13) und Günther (Nr. 21) Sch. waren kleine Frühgeburten gewesen. Noch unterentwickelt wiesen sie mit acht Monaten außer einer beträchtlichen Anaemie, keinen organisch krankhaften Befund auf. Karlheinz hatte vor der Lactoflavinbehandlung 50 % Hb, 4,06 Mill. Erythrozyten und 12 $^{0}/_{00}$ Retikulozyten; nach der Behandlung blieb das Hb unverändert, die Erythrozyten waren auf 3,7 Mill. und die Retikulozyten auf auf 10$^{0}/_{00}$ abgesunken. Günther erhielt nach einem Blutbild von 45 % Hb, 4,5 Millionen Erythrozyten und 17 $^{0}/_{00}$ Retikulozyten täglich sechs mal eine Feomette. Nach 14 Tagen war das Haemoglobin auf 73 % angestiegen, während die roten Blutkörperchen auf 4,2 Mill. und die Retikulozyten auf 14$^{0}/_{00}$ abgesunken waren. Auf das weiße Blutbild hatten beide Behandlungsarten keinen wesentlichen Einfluß.

Zusammenfassung:

Bei 20 anaemischen Patienten wurden Versuche gemacht, ob Lactoflavin eine antianaemische Wirkung ausübt. Die Kinder erhielten 14 Tage lang täglich 1 ccm Lactoflavinlösung (= 0,5 mg Lactoflavin) intramuskulär. Die Zahl der Erythrozyten stieg nicht, die des Haemoglobins etwas an. Nach den Versuchen ist Lactoflavin zur Behandlung der kindlichen Anaemie nicht geeignet.

	Name	Diagnose	Alter		Erythrozyten			Haemoglobin			Retikulozyten			Bemerkg.
			Jahre	Mon.	Anf.-werte	End-werte	Differenz.	Anf.-werte	End-werte	Differenz.	Anf.-werte	End-werte	Differenz.	
1	H. H.	Frühgeburt	—	2	3,16	3,08	— 0,08	65	65	—	4	8	+ 4	
2	D. F.	„	—	2	3,16	3,66	+ 0,50	58	60	+ 2	6	5	— 1	
3	R. K.	„	—	2	2,74	3,14	+ 0,40	47	60	+ 13	12	6	+ 6	
4	K. M.	„	—	2	2,64	2,24	— 0,40	53	55	+ 2	10	12	+ 2	
5	S. G.	„	—	2	3,48	4,43	+ 0,95	63	68	+ 5	3	10	+ 7	
6	L. W.	„	—	2	3,38	2,70	— 0,68	53	56	+ 3	12	8	— 4	
7	R. B.	„	—	2	2,68	3,48	+ 0,80	50	72	+ 22	14	10	— 4	
8	W. F.	„	—	2	2,26	2,90	+ 0,64	46	50	+ 4	7	10	+ 3	
9	J. E.	„	—	2	3,32	3,12	— 0,20	50	53	+ 3	8	8	—	
10	G. D.	„	—	3	3,60	3,28	— 0,32	58	60	+ 2	5	5	—	
11	G. S.	„	—	4	3,46	3,16	— 0,30	60	60	—	6	3	— 3	
12	H. K.	„	—	4½	3,06	3,38	+ 0,32	65	58	— 7	6	4	— 2	
13	Kh. Sch.	„	—	8	4,06	3,70	— 0,36	50	50	—	12	10	— 2	Zwillingskind
14	M. H.	„	—	10	4,00	4,20	+ 0,20	54	60	+ 6	5	3	— 2	gesundes Kind
15	Kh G.	„ Keuchhust	—	11	3,78	5,16	+ 1,38	45	49	+ 4	9	9	—	Stad. decrementi
16	E. K.	Dyspepsie, para. Abszeß	—	10	2,98	4,30	+ 1,32	49	82	+ 33	5	5	—	Int.Abszeßentleer.
17	L. F.	„ Atrophie	—	4	4,12	3,80	— 0,32	56	67	+ 11	10	6	— 4	
18	H. N.	Bronchopneumonie	1	11	3,50	4,04	+ 0,54	55	66	+ 11	12	10	— 2	abklingend. Stad.
19	E. K.	„ Atrophie	3	—	3,04	3,80	+ 0,76	50	65	+ 15	3	4	+ 1	
20	E. E.	Nephritis	3	9	3,50	4,12	+ 0,62	55	68	+ 13	10	8	— 2	
21	G. Sch.		—	8	4,50	4,20	— 0,30	45	73	+ 28	17	14	— 3	einei. Zw.v.Nr.13

zum Vergleich erhielt das Zwillingskind Nr. 21 14 Tage lang täglich 6 × 1 Feomette.

Literatur-Verzeichnis.

Bomskov, Chr.: Methodik der Vitaminforschung (1935)

Drigalski, W. v.: Klin. Wo. 1935 Bd. I S. 773.
Zeitschr. f. Vitaminforsch. Bd. 4 S. 177 (1935)

Elsom. K. O' Shea: J. clin. Invest. Bd. 14 S. 40 (1935)

Frank, A.: Mo. f. Kdhk. Bd. 64 S. 163 (1935)

György, P.: Zeitschr. f. Vitaminforsch. Bd. 4 S. 223 (1935)
Biochem. J. Bd. 29 S. 741 u. 767 (1935)

Kuhn, R.: H. Kaltschmitt u. Th. Wagner-Jauregg:
Hoppe-Seylers Z. 232 S. 36 (1935)

Schönenberg, A.: Mo. f. Kdhk. Bd. 63 S. 414 (1935)

Sothmann, G.: Arch. f. Kdhk. Bd. 104 S. 193 (1935).

Lebenslauf.

Als Tochter des Chemikers Dr. Johannes Brode und seiner Frau Käte, geb. Goedecke, wurde ich, Rut Brode, am 4. 2. 1907 in Ludwigshafen a. Rh. geboren. Ich besuchte die Volksschule in Ludwigshafen und anschließend die Städt. Höhere Mädchenschule mit Realgymnasium und legte im Frühjahr 1927 die Reifeprüfung ab.

Ich studierte die vorklinischen Semester in Freiburg, Königsberg, Dorpat und Halle-S., wo ich im Sommer 1929 das Physikum bestand. Von meinen klinischen Semestern verbrachte ich ein Semester in München, zwei in Heidelberg und die drei letzten in Marburg-L., um hier im Winter 1932 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

Das praktische Jahr verbrachte ich in den Städt. Krankenanstalten Mannheim und erhielt am 1. 2. 1934 die Approbation. Seit dieser Zeit bin ich Vol.-Assistentin und dann Assistentin in der Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten Mannheim.